U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Mota de Oliveira

M

2021-2022

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Ana Mota de Oliveira

Farmácia Sousa

Maio a setembro de 2022

Centro Hospitalar Baixo Vouga

Março e abril de 2022

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão

Monitor Farmácia comunitária: Drª. Daniela Casimiro

Monitor Farmácia hospitalar: Drª. Maria Cristina Mautempo

Setembro de 2022

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, outubro de 2022

Ana Mota de Oliveira

Agradecimentos

Chegando ao fim deste percurso e destes 5 anos só tenho agora é de agradecer.

À mui nobre Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por me ter disponibilizado todas as ferramentas para o futuro. Aqui chorei, cresci e aprendi que tudo é possível. À comissão de estágios, por toda a dedicação e em especial ao Prof. Paulo Lobão pela disponibilidade para me ajudar nesta etapa.

A toda a equipa da Farmácia Sousa, Drª. Daniela, Drª Teresa, Drª Vera, Drª Rosário, Drº Joana, Drª Bibiana, Drª Ana, Alzira, Nelson, Orlando e Cássia que me acolheram de braços abertos e me proporcionaram um ambiente propício à aprendizagem, companheirismo e carinho.

A toda a equipa do CHBV pela disponibilidade e simpatia demonstrada e por me ajudarem a ser, futuramente, uma melhor pessoa e melhor profissional.

Às Sirigaitas, por me ensinarem que há sempre tempo para mais uma música, mais uma conversa, mais um ensaio.

Às minhas amigas por todos os momentos juntas, e por terem dado alegria a estes 5 anos. À Mariana, por todas as horas em chamadas, todos os apontamentos, desespero e aventura juntas. À Ana, eterna colega de casa e conselheira de curso.

Ao Hugo, por estar sempre disposto a ouvir-me rir e resmungar e por me ajudar a ser uma pessoa melhor todos os dias. Obrigada por todo o amor, paciência, carinho e apoio. Sem ti estes 5 anos tinham sido muito mais complicados de ultrapassar.

À minha família por sempre me apoiar em tudo a que me proponho e me darem a segurança, amor e estabilidade que só eles sabem. Por acreditarem em mim e me encorajarem a seguir os meus sonhos. Todo o apoio e amor que me deram permitiu-me ser quem sou hoje.

Devo metade de mim a todos vocês.

A todos, o meu mais sincero Obrigada

"Never forget who you are, for surely the world will not. Make it your strength. Then it can never be your weakness. Armor yourself in it, and it will never be used to hurt you."

George R. R. Martin

Índice Geral

Parte I – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1
Secção A – Farmácia Comunitária 1
1- Contextualização estágio curricular 1
2- Cronograma de atividades e sua explicação 2
3- Atividades desenvolvidas 5
Atividade 1 – MAPA de 48 horas 5
Atividade 2 – Utilização de Valdispert Noite & Dia na indução de sono e controlo de ansiedade 7
Atividade 3 – Vantagens da Vitamina C no tratamento antienvelhecimento 9
Secção B – Farmácia Hospitalar 11
1- Contextualização do estágio curricular 11
2- Cronograma de atividades e sua explicação 12
3- Atividades desenvolvidas 15
Atividade 1 – Simulação de uma avaliação de custo de fármacos usados em 2ª linha do tratamento de Psoríase 15
Atividade 2- Interações de fármacos com CYP3A4 17
Atividade 3 – Título Dispensa de medicamentos em regime de ambulatório 19
Atividade 4 – Erros de medicação: Abordagem e Estratégias de Prevenção 20
Parte II – Temas de Desenvolvimento 21
Projeto I – Utilização de Forxiga na Insuficiência Cardíaca 21
1- Introdução 21
2- Insuficiência Cardíaca 21
3- Causas 21
4- Insuficiência Cardíaca em Portugal 21
5- Tratamento 22
6- Forxiga 23
7- Dapagliflozina 24
8- Mecanismo de ação 24
9- Utilização em Diabetes *Mellitus* 25
10- Utilização em Insuficiência Cardíaca 25
11- Possíveis interações farmacodinâmicas 27
12- Reações Adversas 28
13- Considerações finais 28
Projeto II – A suplementação com arroz vermelho na redução dos níveis de colesterol 30
1- Introdução 30

2- Colesterol 31
3- Via do Mevalonato 31
4- Terapêuticas Farmacológicas 32
5- Arroz Vermelho 33
6- Mecanismo da monacolina K 34
7- Comparação com placebo 35
8- Comparação com estatinas 35
9- Associação com outros compostos 36
10- Interações Medicamentosas 36
11- Efeitos adversos 36
12- Legislação 37
13- Conclusão 37
Conclusão Final 38
Bibliografia 39
Anexos 44

Índice de Figuras

Figura 1 - Ciclo Circadiano da melatonina em concentrações plasmáticas 7
Figura 2 - Mecanismo de ação da Vitamina C 9
Figura 3 - Gráfico de Evolução de episódios de internamento de IC 22
Figura 4 - Fluxograma da terapia com recomendação Classe I nos doentes com Insuficiência Cardíaca 22
Figura 5 - Forxiga 10 mg 23
Figura 6 - Estrutura química da dapagliflozina 24
Figura 7 - Efeitos dos inibidores de SGLT2 24
Figura 8 - Possíveis mecanismos com efeito cardioprotetor 26
Figura 9 - Resultados dos efeitos cardiovasculares 27
Figura 10 - Benefícios e Riscos da utilização de Dapagliflozina 28
Figura 11 - Evolução da proporção de óbitos pelas principais causas de mortes no total de causas de morte em Portugal (%) | 1988 A 2015 30
Figura 12 - Via do mevalonato e síntese do colesterol 32
Figura 13 - Algoritmo recomendado de diagnóstico e tratamento da dislipidemia. 33
Figura 14 - Mecanismo de inibição da síntese de colesterol pela Monacolina K 34

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades realizadas em farmácia comunitária 2
Tabela 2 - Cronograma das atividades realizadas em farmácia hospitalar..... 12
Tabela 3 - Custo anual a partir do 2º ano de tratamento 15
Tabela 4 - Principais indutores e inibidores do CYP3A4..... 17

Índice de anexos

Anexo 1 – Simulação de uma avaliação de custo de fármacos usados em 2ª linha do tratamento de Psoríase……..…….42

Anexo 2 – Certificado realização Curso Erros de Medicação: abordagem e estratégias de prevenção……..…45

Anexo 3 – Formação interna realizada durante o estágio curricular na Farmácia Sousa acerca do uso da dapagliflozina na IC……..46

Resumo

O culminar do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é o estágio curricular e o primeiro contacto do estudante com a futura vida profissional. Visa a aplicação e consolidação de conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos de curso, assim como a aquisição de novos nas áreas presentes em Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar. Deste modo, realizei o meu estágio em Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar Baixo Vouga, e em Farmácia Comunitária na Farmácia Sousa em Santa Maria da Feira.

No âmbito deste estágio foi elaborado o presente relatório dividido em duas partes. A primeira parte do relatório encontra-se subdividida em duas secções, Secção A referente a Farmácia Comunitária, e Secção B, referente a Farmácia Hospitalar. Em ambas as partes, estão descritas atividades realizadas durante o dia a dia, assim como uma breve contextualização e cronograma do estágio realizado.

A segunda parte do relatório foca-se em temas de carácter inovador. O Projeto 1 tem como tema “O uso da Dapagliflozina na Insuficiência Cardíaca”, temática que tive o primeiro contacto em contexto de farmácia hospitalar. Aquando do meu estágio em farmácia comunitária pude verificar que ainda nem toda a equipa estava informada acerca desta temática, de modo que realizei a formação interna acerca deste tema.

O Projeto 2 tem como tema “A suplementação com arroz vermelho na redução dos níveis de colesterol”. A toma de suplementos tem vindo a aumentar e esta temática surgiu num momento de atendimento na farmácia comunitária em que fui questionada acerca dos benefícios da suplementação com arroz vermelho.

Lista de abreviaturas

AO - Assistentes Operacionais

ARM - Antagonista dos recetores dos mineralocorticoides;

ARNI - Inibidor da neprilisina e recetor da angiotensina;

AT - Assistentes Técnicos

AV - Arroz Vermelho CDI = cardio desfibrilhador implantável;

CHBV - Centro Hospitalar do Baixo Vouga

CRT-D - Terapêutica de ressincronização cardíaca com desfibrilhador;

CRT-P - Terapêutica de ressincronização cardíaca com pacemaker;

CYP3A4 - Citocromo P450 3A4

DM - Diabetes *mellitus* tipo 2

FS – Farmácia Sousa

HbA1c – Hemoglobina glicada

HDL - Lipoproteínas de alta densidade

HMG-CoAR - 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A

IC - Insuficiência cardíaca

IC-FEr - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

IECA - Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

LDL - Lipoproteínas de baixa densidade

MAPA – Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial

MNSRM - Medicamentos não sujeitos a receita médica

PNV – Plano Nacional de Vacinação

PPCIRA – Programa de prevenção e controlo de infeção e da resistência aos antimicrobianos

ROS - Espécies reativas de oxigénio

RS - Ritmo sinusal.

RTPTs - Recetor proteína tirosina fosfatases

SF - serviços farmacêuticos

SGLT2 – Sódio glucose co transportador

SGLT2i – Sódio glucose co transportador inibidor

TSDT - Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica

UFA – Unidade Farmácia de ambulatório

UHD – Unidade de hospitalização Domiciliária

UPCI - Unidade de Preparação de Citotóxicos e Imunomoduladores

VALORMED - Entidade Gestora do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos

VLDL – Lipoproteínas de muito baixa densidade

Parte I – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

1- Contextualização estágio curricular

O meu estágio curricular de Farmácia Comunitária foi realizado na Farmácia Sousa (FS) na Avenida Doutor Francisco Sá Carneiro, 23-A/B em Santa Maria da Feira, distrito de Aveiro e decorreu no período temporal de maio de 2022 a setembro de 2022 sob orientação da Dr.ª Daniela Casimiro. Encontra-se aberta todos os dias das 9:00h às 23:00h incluindo fins de semana e, em rotatividade com mais três farmácias do concelho, faz serviço noturno através de um postigo estando nestes dias aberta ao público durante 24H. A sua localização numa área residencial e perto de infraestruturas assim como locais de trabalho confere uma elevada diversidade de utentes. A sua proximidade à zona turística e a acessos permite também o aparecimento de utentes estrangeiros.

A zona de atendimento ao público é constituída por 5 balcões de atendimento sendo que no início do meu estágio apenas 4 estavam operacionais. Cada balcão tem autonomia com um computador, impressora de receitas e talões, leitor de código de barras, leitor de cartão de cidadão, e um terminal de multibanco.

Possuidora de uma vasta oferta de serviços, a FS para além do acompanhamento, aconselhamento e dispensação farmacêutica com o superior interesse do utente, oferece também a recolha de resíduos de embalagens vazias e medicamentos através da Entidade Gestora do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (VALORMED) assim como a recolha de seringas e canetas de insulina através de um agulhão que existe em parceria com a Câmara Municipal de Santa Maria da Feira que procede à sua recolha. Oferece também a medição de parâmetros bioquímicos (glicémia, perfil lipídico, colesterol total) e pressão arterial; administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), administração de injetáveis, assim como consultas de nutrição e podologia.

A direção técnica da farmácia é da competência da Dr.ª Daniela Casimiro sendo que a equipa é constituída por 7 farmacêuticos (nos quais já contabilizada a Diretora Técnica), 3 Auxiliares de Farmácia e uma Assistente de Limpeza. A equipa está em conformidade com o artigo 23.º do Decreto-Lei n.º307/2007, de 31 de agosto, em que as farmácias devem dispor, pelo menos, de um diretor técnico e de outro farmacêutico

e os farmacêuticos devem, tendencialmente, constituir a maioria dos trabalhadores da farmácia. [1]

2- Cronograma de atividades e sua explicação

Tabela 1 - Cronograma das atividades realizadas em farmácia comunitária

Atividade Desenvolvida	**Maio**	**Junho**	**Julho**	**Agosto**	**Setembro**
Armazenamento de produtos farmacêuticos	✓	✓	✓	✓	✓
Receção e confirmação de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos	✓	✓	✓	✓	✓
Atendimento com supervisão		✓	✓		
Atendimento autónomo			✓	✓	✓
Gestão de reservas		✓	✓	✓	✓
Gestão de devoluções			✓	✓	✓
Controlo de prazos de validade		✓	✓	✓	✓
Projeto I				✓	✓
Projeto II					✓

Durante o meu período de estágio na FS tive oportunidade de contactar com diversas áreas fulcrais para a minha aprendizagem (Tabela 1). Inicialmente comecei pelo trabalho de *back office*, nomeadamente a gestão de stocks, receção e devolução

de encomendas, aprovisionamento e armazenamento dos produtos no armazém, lineares, frigoríficos e gavetas. Estas atividades permitiram-me entender o funcionamento da farmácia de modo a poder dar um atendimento mais fluído e em tempo útil ao utente, assim como possibilitaram um conhecimento gradual dos produtos que existem em stock como também entender a rotação de cada um.

O processo de receção de encomendas é realizado através do sistema utilizado na farmácia, sendo este o 4Digital. Diariamente são realizadas encomendas com base nos stocks mínimos e máximos. O processo de receção consiste na validação dos produtos rececionados, da quantidade e de valores presentes na fatura. Em situações de incongruências na encomenda deve proceder-se à devolução do produto em questão. Esta incongruência pode ser devido a envio de produto errado, embalagem danificada, prazo de validade curto ou expirado ou quando ocorreu um erro por parte da farmácia ou do fornecedor. As devoluções são realizadas no sistema, sendo necessário criar uma devolução nova, identificando o armazenista, o produto, a quantidade e o número da fatura em questão. Realizei por diversas vezes devoluções sempre supervisionadas por um farmacêutico.

A gestão de reservas é realizada de duas formas distintas. No caso de uma reserva paga no momento da receção da encomenda, o sistema assinala o produto como reservado. Posteriormente, o produto é então guardado juntamente com um comprovativo da reserva com o nome do utente. Reservas não pagas são realizadas por meio de apoio em papel. Na área de receção encontra-se um quadro de cortiça onde estão afixadas todas as reservas não pagas juntamente com o nome, o contacto, o produto reservado e a quantidade. Aquando da receção da encomenda, o produto é colocado de parte e o utente é contactado acerca da chegada do produto.

O atendimento farmacêutico e a dispensa clínica foram-me encorajados desde a fase inicial. Inicialmente realizei apenas determinações bioquímicas a utentes que assim o desejavam e aos poucos fui aprendendo a funcionalidade de atendimento no sistema informático. Posteriormente iniciei os atendimentos com supervisão e seguidamente os atendimentos individuais. O desafio de iniciar o atendimento individual, e de entender a melhor abordagem para um melhor aconselhamento ao utente foi atenuado pela ajuda constante da equipa que se manteve sempre disposta a esclarecer qualquer dúvida durante todo o período de estágio.

Todos os meses é realizado o controlo dos prazos de validade sendo que realizei esta atividade já após um mês na farmácia e já tendo conhecimento do local da maior parte dos produtos. Produtos que a sua data de validade se esteja a

aproximar são colocados numa estante separada do resto do armazém de modo a ser possível a dispensa prioritária. No caso de serem produtos de dermofarmácia é feito um desconto ao valor final por aproximação de prazo de validade.

Ao longo de todo o estágio tive oportunidade de assistir a formações realizadas por delegados onde me foi possível tomar conhecimento de produtos novos, novas apresentações de produtos já existentes, e relembrar conhecimentos de produtos já conhecidos. Para além disso, tive também oportunidade de realizar formações na área da proteção solar, vacinação e suplementação.

3- Atividades desenvolvidas

Atividade 1 – MAPA de 48 horas

Contextualização: Ao longo do meu estágio na FS assisti várias vezes à aplicação de MAPA – Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial 48h sendo que na última semana de estágio me foi possível a aplicação de um com supervisão farmacêutica.

Desenvolvimento: As doenças cardiovasculares continuam a principal causa de morte a nível mundial, sendo que a hipertensão arterial é um importante fator de risco. Em Portugal, estima-se que cerca de 36% da população com idade compreendida entre 25 e 74 anos tenha hipertensão sendo que a prevalência é mais elevada na faixa etária mais velha correspondendo a cerca de 71,3%. [2]

Um MAPA de 48h é um método mais preciso de medição de pressão arterial durante 48 horas consecutivas. É vantajoso comparativamente ao MAPA de 24 horas já que as medições são realizadas com intervalos de uma hora. A utilização dos valores de pressão arterial e a sua queda relativa da vigília para o sono permite uma avaliação mais precisa do risco cardiovascular. A utilização deste método permite também o diagnóstico de hipertensão verdadeira e verificar se não se trata de casos de hipertensão da bata branca ou hipertensão mascarada.[3]

Para a realização deste teste é necessário a realização prévia de análises clínicas recentes de modo a selecionar o critério de diagnóstico a utilizar. É indicado ao utente que a realização deste teste deve ser num dia de rotina normal onde faça todas as atividades diárias, geralmente um dia útil.

A aplicação é iniciada pela entrega do consentimento informado e do esclarecimento de qualquer dúvida do utente. É então feito o registo dos dados provenientes das análises e dos hábitos alimentares e tabágicos do utente após o qual se inicia a aplicação do aparelho e o ajuste para o conforto do utente. É realizada uma medição teste, onde é explicado ao utente que esta vai ser realizada de hora a hora, e que vai sentir a braçadeira a vibrar. Aquando deste momento é necessária a suspensão de qualquer atividade que esteja a realizar no momento até ao fim da medição para um correto registo de valores. Por fim é pedido então o registo da hora de deitar e a hora do despertar nas duas noites em que estará a realizar o teste.

Passadas as 48horas e após o utente se dirigir à farmácia procede-se então à retirada do aparelho e à retirada dos dados. É emitido um relatório que é entregue ao utente para posterior entrega ao médico.

Conclusão: Com o aumento da esperança média de vida e o envelhecimento da população é de esperar que haja um aumento nos eventos cardiovasculares e da prevalência de doenças de foro cardíaco. A utilização deste método permite uma avaliação eficaz dos parâmetros e um diagnóstico mais correto para uma prevenção mais eficaz.

Atividade 2 – Utilização de Valdispert Noite & Dia na indução de sono e controlo de ansiedade

Contextualização: Aquando de um atendimento com supervisão fui confrontada com questões acerca da existência de algum suplemento para acalmar a ansiedade e a ajudar a indução do sono. Após esclarecimento de dúvidas com a Farmacêutica supervisora, aconselhei Valdispert Noite & Dia tendo em conta a oferta de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de suplementos que a FS possui. Após o atendimento e apercebendo-me que não tinha ainda conhecimento deste suplemento, realizei pesquisa de modo a poder realizar um atendimento mais completo.

Desenvolvimento: Valdispert Noite & Dia é um suplemento com 2 tipos distintos de comprimidos, um para a noite e outro para o dia. Proporciona um bom estado de espírito durante o dia e tranquilidade durante a noite para um melhor repouso.

O suplemento para a noite tem na sua composição melatonina e extrato de camomila. A melatonina é endógena ao nosso organismo e é produzida e lançada para a corrente sanguínea regulando o ciclo despertar-dormir segundo o ciclo circadiano. [4] (Fig. 1)

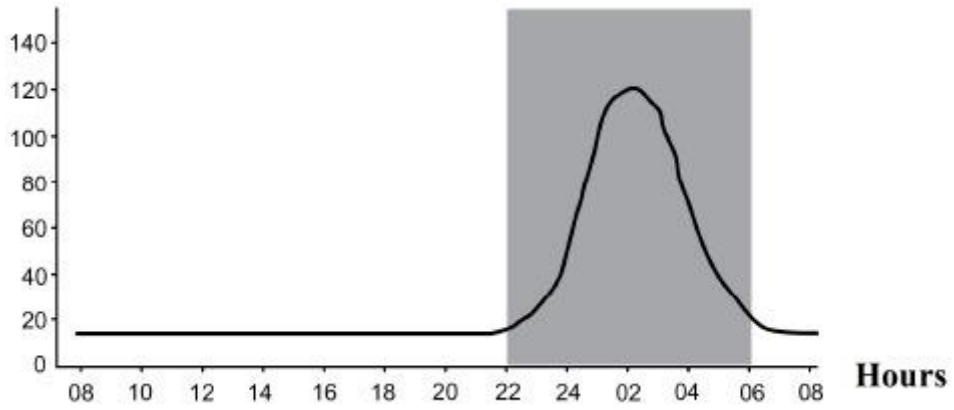


Figura 1 - Ciclo Circadiano da melatonina em concentrações plasmáticas. Adaptado de [4]

O ritmo circadiano é um ciclo endógeno de 24h e esta dependente do relógio interno localizado no núcleo supraquiasmático, tendo como resultado a produção de melatonina. Esta é produzida na fase escura do ciclo, diminuído as suas concentrações na fase clara do ciclo sendo por isso importante a exposição solar para uma correta regularização deste. [5] A sua suplementação melhora a indução e qualidade do sono.[6]

O extrato de camomila induz um estado de calma facilitando assim o sono.[7] A indicação é a toma de um comprimido 30 minutos antes de se deitar.

O suplemento para o dia tem extrato de açafrão e rodiola. Ambos apresentam atividade antidepressiva com o extrato de açafrão a demonstrar efeitos benéficos em distúrbios de ansiedade. [8,9] A indicação é a toma de um comprimido de manhã, após o pequeno-almoço.

Conclusão: A toma deste suplemento é benéfica em situações de ansiedade e stress que envolvam também distúrbios de sono. A oferta de dois efeitos distintos no mesmo suplemento é compensatório para o utente comparativamente a outros suplementos no mercado. A pesquisa realizada permitiu-me entender melhor o uso de cada componente presente no suplemento dando-me conhecimentos para um melhor atendimento futuro.

Atividade 3 – Vantagens da Vitamina C no tratamento antienvelhecimento

Contextualização: Durante um atendimento supervisionado fui confrontada por uma utente acerca do uso de Vitamina C no antienvelhecimento. Após atendimento, fiquei curiosa por mais informação de modo que realizei uma pesquisa mais aprofundada.

Desenvolvimento: Ácido ascórbico, mais comummente conhecido por Vitamina C, é considerado um produto essencial numa rotina de pele completa e preventiva. É um produto com ação anti-inflamatória, estimulação da síntese de colagénio e antioxidante, sendo as últimas duas as mais importantes para o uso em antienvelhecimento.

A principal causa do envelhecimento da pele é devido à produção excessiva de espécies reativas de oxigénio (ROS) e ao aumento de stress oxidativo. As espécies reativas de oxigénio ligam-se a resíduos de cisteína inibindo a função do recetor proteína tirosina fosfatase (RTPT). Esta inibição vai impedir a produção de colagénio, essencial para o rejuvenescimento da pele. O ácido ascórbico liga-se às espécies reativas de oxigénio impedindo assim a inibição da RTPT e aumentando a produção de colagénio e protegendo assim contra a formação de rugas. (Fig.2)

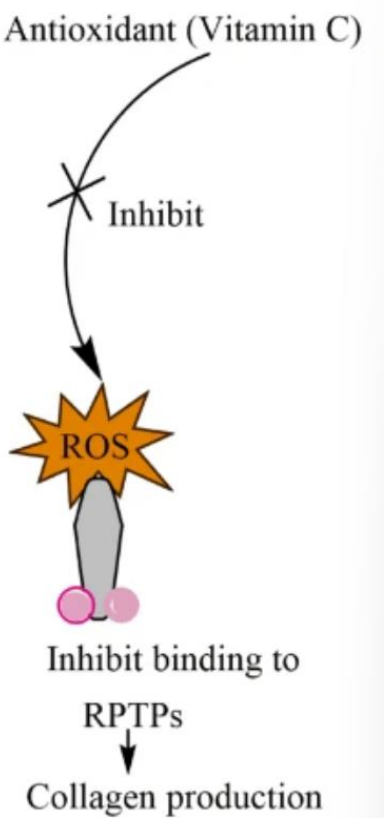


Figura 2 - Mecanismo de ação da Vitamina C, adaptado de [10]

Envelhecimento dérmico está também associado a uma pele desidratada e exposta continuamente a radiações ultravioleta. Em vários estudos está comprovado que o ácido ascórbico melhora a hidratação da pele e aumenta a resistência às radiações ultravioleta aquando em suplementação oral. Apesar deste aumento, não é aconselhado o abandono do uso de proteção solar.[10]

Conclusão: A utilização de Vitamina C é favorável à prevenção do envelhecimento tanto quando usada topicamente, como quando usada oralmente. A sua suplementação oral tem benefícios a nível de qualidade de vida e deve ser encorajada a indivíduos que não tenham uma alimentação completa. A pesquisa realizada permitiu-me aumentar e consolidar conhecimentos de modo a poder fornecer um aconselhamento mais completo aos utentes.

Secção B – Farmácia Hospitalar

1- Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular na vertente de Farmácia Hospitalar decorreu na sede Social do Centro Hospitalar do Baixo Vouga (CHBV) em Aveiro nos meses de março e abril de 2022 sob orientação do Dr. Paulo Carinha e da Monitora de Estágio Dr.ª Maria Cristina Mautempo sendo que ao longo de todo o estágio fui contactando com toda a equipa multidisciplinar dos serviços farmacêuticos (SF). O CHBV resulta da fusão do Hospital Visconde de Salreu (Estarreja) o Hospital Distrital de Águeda, e o Hospital Infante D. Pedro em Aveiro.

A equipa dos SF do CHBV é constituída por 10 Farmacêuticos, 10 Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), 3 Assistentes Técnicos (AT), e 6 Assistentes Operacionais (AO). Toda esta equipa assegura a terapêutica medicamentosa dentro do internamento hospitalar e na hospitalização domiciliária, a dispensa de medicação em regime de ambulatório, hospital de dia, consulta e urgência, assim como promove ainda a participação em ensaios clínicos e a manipulação de clínica de medicamentos. Os SF responsabilizam-se pela seleção, aquisição, receção, armazenamento de produtos farmacêuticos e de dispositivos médicos e distribuição.

Segundo o Manual de Farmácia Hospitalar do Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, os SF do CHBV devem ter facilidade de acesso externo e interno assim como proximidade com os sistemas de circulação de modo a facilitar o abastecimento à farmácia.[11] Deste modo, os SF do CHBV juntamente com a Farmácia de Ambulatório localizam-se no piso 0 do bloco 6/8. Adicionalmente, existe também a UPCI (Unidade de Preparação de Citotóxicos e Imunomoduladores), unidade localizada noutro edifício.

O horário de funcionamento é das 8:30 às 19:00 de 2º a 6º feira e das 8:30 às 13:00 ao sábado. Fora do horário previamente mencionado, encontra-se um farmacêutico em regime de prevenção ao sábado das 13:00 às 19:00 e ao domingo das 8:30 às 19:00.

2- Cronograma de atividades e sua explicação

No início do meu estágio foi-me atribuído um plano das atividades e dos serviços em que iria estar no decorrer dos 2 meses do estágio. Tive a oportunidade de percorrer todos os setores dos SF do CHBV, como representado na Tabela 2.

Tabela 2 - Cronograma das atividades realizadas em farmácia hospitalar

	Segunda	**Terça**	**Quarta**	**Quinta**	**Sexta**
2-4 março			Apresentação	Aprovisionamento e gestão de stocks Distribuição	Aprovisionamento e gestão de stocks Distribuição
7-11 março	Aprovisionamento e gestão de stocks Distribuição	Aprovisionamento e gestão de stocks Distribuição	Gestão e aquisição de stock	Gestão e aquisição de stock	Gestão e aquisição de stock
14-18 março	UFA	UFA	UFA	UFA	UFA
21-25 março	UFA	UFA	UFA	UFA	UFA
28 março a 1 de abril	UFA	UFA	UFA	UFA	UFA
4-8 abril	UFA	UFA	UFA	UFA PPCIRA	UFA
11-15 abril	Distribuição Validação de prescrições	Farmacovigilância UHD	Farmacovigilância UHD UPCI	Farmacovigilância UHD Comissão de risco	
18-22 abril	UPCI Validação de prescrições	UPCI Farmácia Clínica	UPCI Validação de prescrições	UHD Comissão de risco	UPCI Validação de prescrições
25-29 abril	UPCI Validação de prescrições	Distribuição Validação de prescrições	Unidade Ensaios clínicos	Unidade Ensaios clínicos	Unidade Ensaios clínicos

UHD – Unidade de hospitalização Domiciliária UCFA – Unidade cuidados farmacêuticos de ambulatório PPCIRA – Programa de prevenção e controlo de infeção e da resistência aos antimicrobianos UPCI - Unidade de Preparação de Citotóxicos e Imunomoduladores

Durante as 9 semanas que constituíram o meu estágio em Farmácia Hospitalar tive oportunidade de contactar com todas as valências presentes nos SF.

Na primeira semana, para além da apresentação da equipa, infraestrutura e funcionamento, foi-me explicado o processo de validação da medicação aquando da sua chegada, verificando quantidades, lotes e validades e o funcionamento dos diferentes tipos de distribuição existentes no hospital de modo a melhor compreender o circuito do medicamento hospitalar. Desde logo, sob supervisão farmacêutica tive a possibilidade de proceder à validação de prescrição, nesta semana no serviço de pediatria.

Segue-se a segunda semana em que acompanhada por uma farmacêutica, pude visitar as instalações dos serviços de Pediatria, Neonatologia, Cardiologia, Obstetrícia e Ginecologia, Oftalmologia e Estomatologia onde pude observar o sistema de distribuição em *Pyxis*, distribuição individual diária em dose unitária e reposição de stocks nivelados. Nesta semana também me foi explicada a gestão de stocks e a aquisição.

Nas quatro semanas seguintes estive na Unidade de Farmácia de Ambulatório. Esta unidade disponibiliza medicação a utentes que estão a ser seguidos no centro hospitalar. As patologias são várias, desde pacientes infetados com HIV, Hepatite C, doenças neurológicas tais como Esclerose Lateral Amiotrófica e Esclerose Múltipla, doenças gastrointestinais tais como Doença de Crohn e doenças dermatológicas como Psoríase em Placas e Artrite Psoriática. Disponibiliza também medicação para utentes que realizem quimioterapia no CHBV. Para além disso, aquando nesta unidade tive a oportunidade de preparar medicação para enviar para cirurgia de ambulatório em Águeda. Foi-me ainda dada a possibilidade de participar numa reunião interdisciplinar no seguimento PPCIRA – Programa de prevenção e controlo de infeção e da resistência aos antimicrobianos, reunião essa que contou com um farmacêutico, dois Infeciologistas e 2 Ortopedistas.

Na sétima semana entendi o que era hospitalização domiciliária e as vantagens associadas, nomeadamente a diminuição de infeções hospitalares assim como pude entender o que envolve a Farmacovigilância.

Nas últimas duas semanas, o meu estágio não seguiu o plano inicial. Deste modo estive em validação de prescrição de diversos serviços, sempre sob supervisão farmacêutica, assim como me foi dada a possibilidade de visitar o Hospital de dia. Pude também ir para a UPCI - Unidade de Preparação de Citotóxicos e Imunomoduladores onde diariamente é preparado este tipo de medicação para

administração no Hospital de Dia. Por último foi-me apresentada a unidade de ensaios clínicos e a maneira como o CHBV participa nestes.

3- Atividades desenvolvidas

Atividade 1 – Simulação de uma avaliação de custo de fármacos usados em 2ª linha do tratamento de Psoríase

Contextualização: A Psoríase é uma doença inflamatória crónica da pele de base genética e imunológica. O conhecimento mais aprofundado desta patologia possibilitou o desenvolvimento de novos fármacos, nomeadamente biológicos. Devido ao facto de os custos financeiros destas terapêuticas serem bastante elevados, aquando do meu período em gestão e aquisição de stocks foi proposta a elaboração de uma avaliação de custo dos fármacos usados em 2º linha a partir do 2º ano de tratamento (Anexo 1).

Desenvolvimento: A Psoríase é caracterizada pelo aparecimento de pápulas eritematosas e placas arredondadas associadas a prurido extremo que afeta 2% da população mundial.[12] Dependendo da severidade, a psoríase pode levar a uma diminuição substancial da qualidade de vida sendo que os fármacos utilizados no tratamento convencional possuem graus diversos de eficácia e nem sempre têm o efeito pretendido.

Os agentes biológicos são direcionados especificamente para neutralizar os mediadores que estão na génese da psoríase. A indicação para a sua utilização está restrita a utentes em que a terapêutica convencional não foi eficaz, por ausência de resposta, intolerância ou contraindicação. Os custos financeiros associados ao uso de agentes biológicos são bastante elevados, de modo que é fundamental uma seriação dos doentes submetidos a estas terapêuticas assim como orientações acerca da ordem de utilização dos diferentes fármacos disponíveis. [13]

Tabela 3 - Custo anual a partir do 2º ano de tratamento

Fármaco	Valor anual (€)
Ustecinumab	8532,2
Secucinumab	10763,12
Ixecizumab	10755,18
Guselcumab	10395,2
Risancizumab	8141,32

Foi então realizada uma simulação de uma análise para uma Comissão de Farmácia e Terapêutica Local do custo da utilização a partir do 2º ano dos fármacos

disponíveis na instituição sendo esses Ustecinumab, Secucinumab, Ixecizumab, Guselcumab e Risancizumab utilizando valores fictícios. (Tabela 3)

Conclusão: Com a constante descoberta de novas terapêuticas é necessário priorizar as que são mais benéficas a nível de custo-efeito. Neste caso, a abordagem ao tratamento de 2ª linha de psoríase deveria ser iniciada com o medicamento Risancizumab, uma vez que é o que apresenta menor custo para a instituição.

Com o desenvolver desta atividade foi possível entender o funcionamento de uma Comissão de Farmácia e Terapêutica e entender melhor o uso de terapêuticas biológicas para o tratamento da psoríase.

Atividade 2- Interações de fármacos com CYP3A4

Contextualização: Com o atual aumento de doentes polimedicados e possibilidade de interação entre fármacos, é necessário entender o mecanismo de metabolização dos diferentes fármacos para melhor aconselhamento farmacêutico. Foi elaborada uma pesquisa durante a última semana de estágio acerca das interações de fármacos metabolizados pelo CYP3A4.

Desenvolvimento: É estimado que metade de todos os medicamentos sejam metabolizados pela enzima CYP3A4 do citocromo P-450. Alguns fármacos interagem inibindo ou induzindo a sua atividade alterando deste modo o metabolismo normal de fármacos usados concomitantemente.

Aquando do uso concomitante de um inibidor da enzima com fármacos metabolizado por esta, as alterações no metabolismo podem levar a um aumento significativo da concentração plasmática desses mesmos fármacos com efeitos tóxicos como resultado. Em contrapartida, aquando do uso com um indutor da enzima pode levar a uma diminuição drástica da concentração plasmática dos fármacos resultando assim em falha na terapia farmacológica. Foi então elaborada uma tabela (Tabela 4) com os principais indutores e inibidores do CYP3A4.

Tabela 4 - Principais indutores e inibidores do CYP3A4

Indutores	**Inibidores**
Rifampicina	Fluconazol
Fenobarbital	Itraconazol
Fenitoína	Cetoconazol
Fosfenitoína	Posaconazol
Carbamazepina	Voriconazol
Primidona	Indinavir
	Nelfinavir
	Ritonavir
	Eritromicina
	Claritromicina
	Diltiazem
	Verapamil

É de salientar a presença de Ritonavir na lista dos inibidores. Este é um fármaco antirretroviral que é administrado juntamente com outros anti retrovíricos sendo que esta associação é benéfica devido à ação inibitória que este fármaco tem

sob o CYP3A4, potenciando assim o efeito dos outros antirretrovíricos, pelo aumento da concentração plasmática destes.[14]

Conclusão: No contexto hospitalar e já que a dispensa de anti retrovíricos é uma das dispensas mais comuns em ambulatório, ter conhecimento acerca das possíveis interações mais comuns que possam ocorrer com o uso destes fármacos é importante de modo a poder limitar reações adversas que possam ocorrer. A pesquisa realizada acrescentou informação pertinente ao meu conhecimento prévio e permitiu-me entender melhor as interações entre fármacos.

Atividade 3 – Título Dispensa de medicamentos em regime de ambulatório

Contextualização: Um dos serviços disponibilizado pelo CHBV é a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório para diversas patologias sendo que, no decorrer do meu estágio, foi-me possível realizar esta atividade durante 4 semanas, de 14 de março a 11 de abril. Este serviço responsabiliza-se pela distribuição e dispensa de fármacos a utentes que são acompanhados clinicamente no hospital.

Desenvolvimento: A realização de tratamento em regime de ambulatório para além da redução dos custos relacionados com o internamento hospitalar e dos riscos associados, permite ao utente a possibilidade de continuar o tratamento no seu ambiente familiar, além de poder usufruir da comparticipação a 100% da medicação que só ocorre quando dispensada pelos SF.

No decorrer desta atividade participei, sob supervisão farmacêutica, no atendimento individual e personalizado a cada utente de modo a poder dispensar a medicação necessária. Cada utente tem um número de processo, com o qual é possível aceder ao diário clínico onde se verifica a medicação, a quantidade que levantou da última vez que se dirigiu à unidade e a validade da prescrição. No caso de existência de alguma incongruência, é contactado o médico prescritor para esclarecimento de dúvidas.

Pude também proceder à reposição e controlo de stocks assim como à preparação e envio de medicação de ambulatório previamente combinada por telefone para os hospitais de Estarreja e Águeda para utentes que estejam impossibilitados de se dirigirem a Aveiro para levantamento da mesma. É disponibilizado ao utente o email e o contacto dos SF específicos para a requisição de medicação. No momento do contacto, caso este seja telefónico, é questionado o número do processo, e após confirmação de toda a informação, é averiguado o local para onde se pretende que seja enviado. Se o contacto for via eletrónica, o email enviado tem de conter toda a informação necessária para a posterior dispensa e envio.

Conclusão: Enquanto futura farmacêutica, saliento a importância do regime de ambulatório em inúmeras situações de dispensa seja devido às características dos fármacos utilizados, pela elevada toxicidade, uso exclusivo hospitalar ou elevado valor económico. O regime de ambulatório permite a continuação da terapêutica e um melhoramento na qualidade de vida dos utentes além do controlo da patologia em cada dispensa farmacêutica.

Atividade 4 – Erros de medicação: Abordagem e Estratégias de Prevenção

Contextualização: Durante o estágio tive a oportunidade de contactar com a área da Farmacovigilância onde me foi proposta a realização de um curso lecionado pelo Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos Brasil acerca de erros na medicação. (Anexo 2)

Desenvolvimento: Com o elevado número de pessoas envolvido no circuito do medicamento, é necessária especial cautela para evitar a ocorrência de erros que possam comprometer a segurança do paciente assim como causar efeitos adversos nocivos.

Durante o curso é feita uma simulação de um caso clínico e de uma sistemática ocorrência de erros. A falta de comunicação, a desvalorização do parecer técnico de outro, a falta de funcionários experientes na função e a falta de registo de prescrição e posologia dá aso a erros médicos. No caso apresentado no curso, é erradamente administrado um fármaco neurotóxico via intra neural em vez do fármaco correto. Esta administração incorreta leva à morte da paciente.

É de salientar que durante todo o curso é explicado e analisado cada erro cometido para melhor compreensão e assimilação do conhecimento.

Elementos que ajudem a evitar erros na medicação devem ser implementados. O historial clínico do utente deve estar visível, assim como o registo de toda a medicação. O desenvolvimento de estratégias para minimizar a possibilidade de erros com medicamentos com rotulagem, embalagem e nomenclatura específica assim como suficiente formação e orientações sobre o processo de dispensa e sobre a prevenção de erros de medicação deve ser dada ao pessoal envolvido no circuito do medicamento. [15]

Conclusão: Todos os dias cometem-se erros, no entanto na área da saúde é necessária uma especial atenção. Um controlo diário de prescrição, dispensa e administração limita a ocorrência de erros e melhora assim o tratamento do paciente. A participação neste curso e a realização desta atividade permitiu-me melhorar os meus conhecimentos acerca de prevenção de modo que na minha futura carreira os possa aplicar.

Parte II – Temas de Desenvolvimento

Projeto I – Utilização de Forxiga na Insuficiência Cardíaca

1- Introdução

As doenças cardiovasculares mantêm-se como a principal causa de morte em Portugal tornando-se assim num enorme desafio para o sistema de saúde. Num contexto de constante evolução, procura e atualização de estratégias de intervenção farmacológica nas patologias associadas a doenças cardiovasculares, foi realizada uma formação a nível de Farmácia Comunitária à equipa acerca do uso da Dapagliflozina na Insuficiência Cardíaca (Anexo 3).

2- Insuficiência Cardíaca

Insuficiência Cardíaca (IC) é um síndrome clínico progressivo caracterizado por uma redução gradual no desempenho cardíaco e um débito sanguíneo inadequado às necessidades metabólicas do organismo em repouso ou exercício. A sua incidência aumenta todos os anos sendo que afeta 10% de indivíduos acima de 75 anos.

Tem origem numa lesão do tecido do miocárdio em que os mecanismos de compensação à lesão resultam em vasoconstrição e retenção de sódio e água, de modo a aumentar o *preload*,dando assim origem aos sintomas associados com IC tais como dispneia, fadiga e retenção de fluidos. [16]

3- Causas

A causa primária de IC é um comprometimento da capacidade de enchimento ou esvaziamento do ventrículo esquerdo que, na maioria dos casos resulta de um agravamento de patologias previamente presentes. [17]

Aproximadamente 50% dos pacientes têm IC de origem sistólica, com mecanismos de ejeção reduzidos (IC-FEr) sendo que as principais causas desta disfunção são redução de massa muscular proveniente de um enfarte do miocárdio, hipertrofia do ventrículo, hipertensão e sobrecarga de volume. [16]

4- Insuficiência Cardíaca em Portugal

Em Portugal, verifica-se uma evolução crescente a nível de episódios hospitalares com um aumento de 33% entre 2004 e 2012. (Figura 3) [18]

A taxa de mortalidade tem vindo a aumentar mantendo-se como a mais alta de entre todas as doenças cardiovasculares. [19]

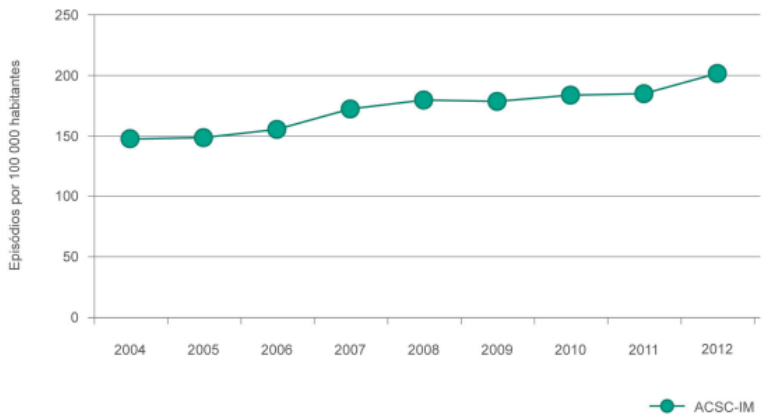


Figura 3 - Gráfico de Evolução de episódios de internamento de IC adaptado de [19]

Nos últimos anos diversos avanços farmacológicos têm sido observados com eficácia comprovada para o tratamento para a IC. Apesar disto, os doentes mantêm elevadas taxas de hospitalização e consequente morte com custos elevados para os sistemas de saúde.

5- Tratamento

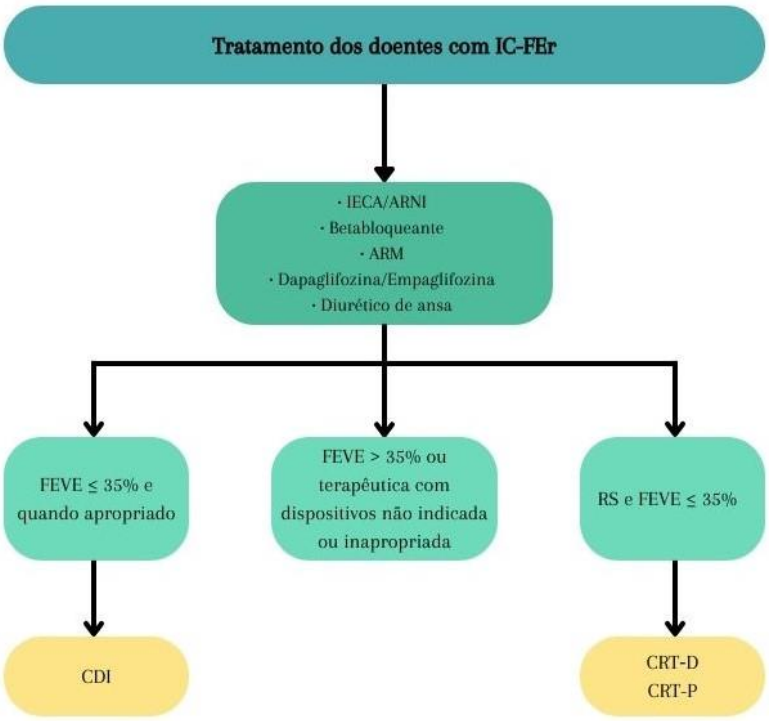


Figura 4 - Fluxograma da terapia com recomendação Classe I nos doentes com Insuficiência Cardíaca adaptado de [20]

ARM = antagonista dos recetores dos mineralocorticoides; **ARNI** = inibidor da neprilisina e recetor da angiotensina; **CDI** = cardio desfibrilhador implantável; **CRT-D** = terapêutica de ressincronização cardíaca com desfibrilhador; **CRT-P** = terapêutica de ressincronização cardíaca com pacemaker; **IC-FEr** = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; **IECA** = inibidor da enzima de conversão da angiotensina; **RS** = ritmo sinusal.

O tratamento farmacológico deve ser implementado antes de se considerar a utilização de dispositivos médicos e tem como principais objetivos a diminuição da mortalidade, prevenção de internamentos e a melhoria da qualidade de vida. Em associação devem ser implementadas intervenções não farmacológicas.

A Figura 4 apresenta o fluxograma de terapia recomendada. A tríade de um IECA/ARNI, um betabloqueador e um ARM é a principal recomendação de tratamento que atinge os objetivos pretendidos. A associação terapêutica de Dapagliflozina e Empagliflozina reduz o risco de morte e o agravamento de IC nos doentes com IC-FEr.[20]

6- Forxiga

Forxiga (Figura 5) é um medicamento antidiabético, que contém como substância ativa a dapagliflozina. Em Portugal apenas está disponível a dosagem de 10 mg, que é a dose diária recomendada, que pode ser administrada a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos.



Figura 5 - Forxiga 10 mg

É indicado em adultos e criança acima dos 10 anos em associação a dieta e exercício para o tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM) em monoterapia, quando a metformina é considerada inapropriada devido a intolerância, e em associação com outros medicamentos para o tratamento da DM.

Recentemente foi aprovada a utilização de Forxiga no tratamento de insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida, assim como para o tratamento de doença renal crónica. [21]

A utilização de inibidores do SGLT está a aumentar devido ao mecanismo de ação único e aos efeitos favoráveis a nível renal e cardiovascular independente do controlo glicémico.[22]

7- Dapagliflozina

Dapagliflozina é um inibidor competitivo, seletivo e reversível do cotransportador sódio glucose (SGLTs), e apresenta grande estabilidade devido à ligação C-Glicosídeo (Figura 6) sendo rapidamente absorvida. [23]

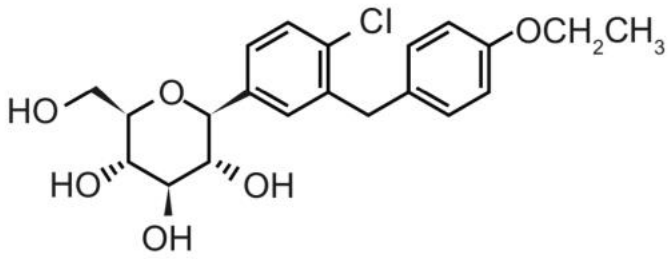


Figura 6 - Estrutura química da dapagliflozina

Atinge uma concentração plasmática máxima cerca de duas horas após a toma com uma semivida entre 17-18h, tornando adequada a sua administração uma vez ao dia. Não interfere com o metabolismo do citocromo P450. [24]

8- Mecanismo de ação

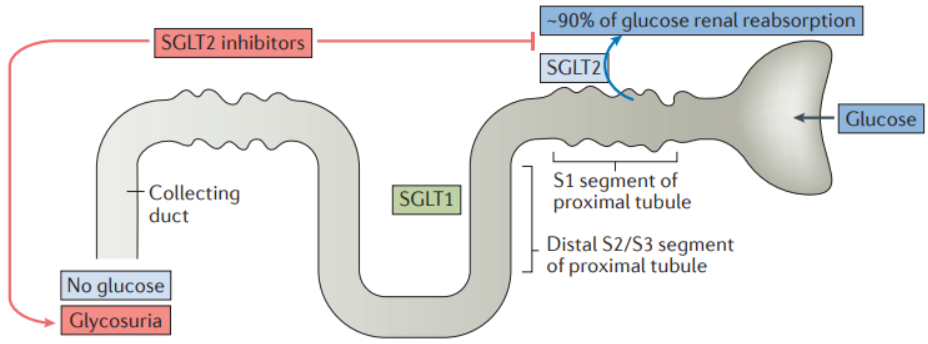


Figura 7 - Efeitos dos inibidores de SGLT2. Adaptado de [23]

A glucose, quando chega ao glomérulo é filtrada e quando reabsorvida, 90% desta reabsorção ocorre no túbulo proximal através do transportador SGLT2. A restante reabsorção ocorre através do transportador SGLT1, que se localiza ao nível do túbulo distal.

A dapagliflozina, na sua ação inibitória, atua de forma seletiva ao nível do SGLT2, inibindo a reabsorção de glucose que passa a aparecer na urina, causando glicosúria (Figura 7). [25]

O SGLT2i também pode causar natriurese, pelo menos na fase inicial do tratamento. Por cada molécula de glucose reabsorvida há também reabsorção de

sódio. A inibição da cotransportador afeta também a reabsorção de sódio causando natriurese.[22]

9- Utilização em Diabetes *Mellitus*

A dapagliflozina apresenta um modo de ação que tem como alvo o rim, tendo um efeito independente dos níveis de insulina ou da funcionalidade das células β pancreáticas. A sua utilização, quando comparada com placebo, causa uma diminuição significativa nos níveis de HbA1c.

Pode exercer os seus efeitos anti-hiperglicémicos em combinação com qualquer outra classe de antidiabéticos orais e com a insulina. Ao inibir a reabsorção da glucose, aumenta a sua excreção na urina, diminuindo assim a ocorrência de hiperglicemias. Esta excreção aumenta com a severidade da hiperglicemia, contudo, se houver função renal comprometida, esta diminui.

A utilização prolongada deste inibidor produz também redução de peso, um efeito desejável em tratamento de DB quando comparado com a utilização de placebos ou outros anti hiperglicémicos. A perda inicial esta relacionada com os mecanismos diuréticos e a perda de fluidos. A longo prazo, está associada à diminuição do aporte calórico e glicosúria crónica.[26]

10- Utilização em Insuficiência Cardíaca

Estudos recentes e os consequentes dados emergentes sugerem que os SGLT2i reduzem significativamente a pressão arterial sendo por isso a sua utilização benéfica na IC. Os mecanismos pela qual ocorre essa redução ainda não estão completamente elucidados, no entanto, é previsível que este efeito se deva à associação da perda de peso, diurese proveniente do aumento da excreção de sódio e uma diminuição da rigidez dos vasos sanguíneos pela diminuição das concentrações de sódio.[26] (Figura 8)

Outro mecanismo proposto para esta ação benéfica na IC é a elevação da produção de cetonas ao melhorar o metabolismo cardíaco. A consequente metabolização de cetonas é mais simples de realizar pelo miocárdio visto ser necessário menos oxigénio. O aumento da disponibilidade de cetonas permite uma função cardíaca mais eficiente.

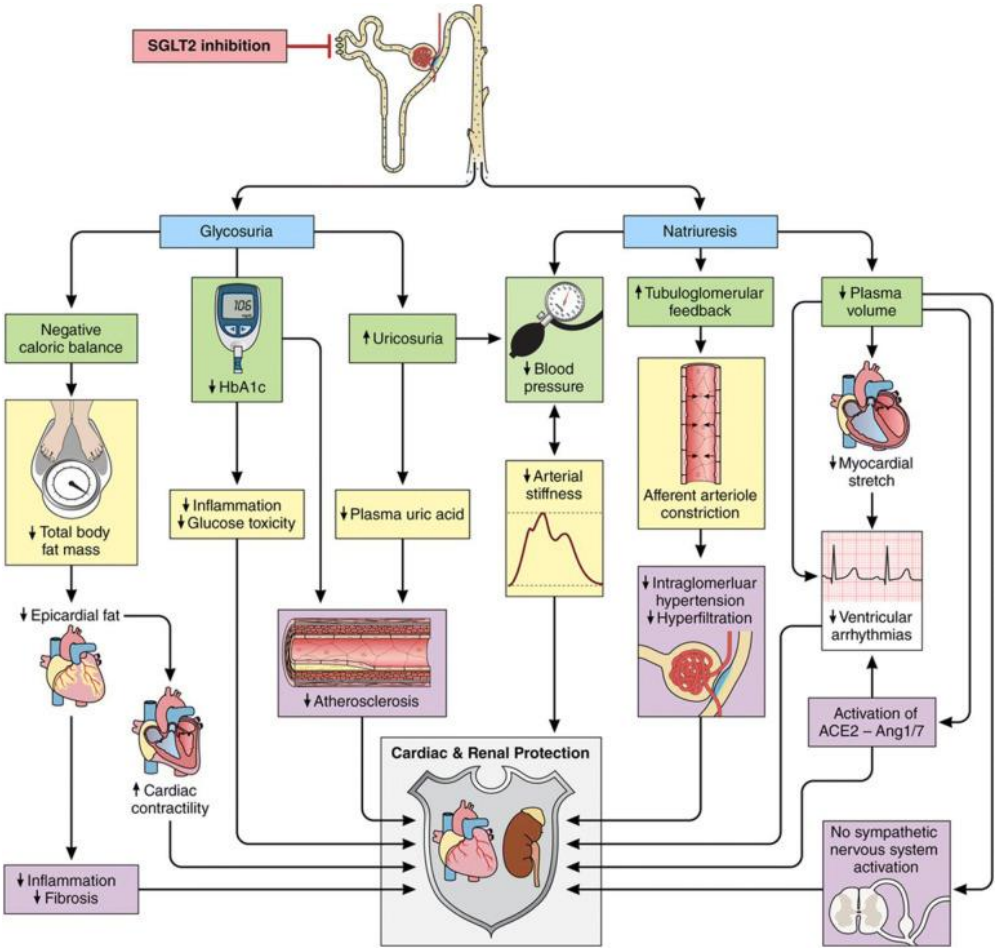


Figura 8 - Possíveis mecanismos com efeito cardioprotetor [27]

Um dos fatores de risco para a IC é hiperuricemia. Os SGLT2i, ao causarem glicosúria, alteram a atividade do transportador de ácido úrico, diminuindo assim as concentrações plasmáticas deste. A presença de ácido úrico pode contribuir para a progressão de doença renal crónica, que pode interferir com o metabolismo da dapagliflozina. O mecanismo específico de como esta redução contribui para a redução geral da mortalidade em IC ainda não é conhecido. [27]

Estudo realizado em 2019 com pacientes com IC-FEr já diagnosticada, pretendeu avaliar a utilização da dapagliflozina nos efeitos cardiovasculares tendo como resultado os gráficos presentes na Figura 9.

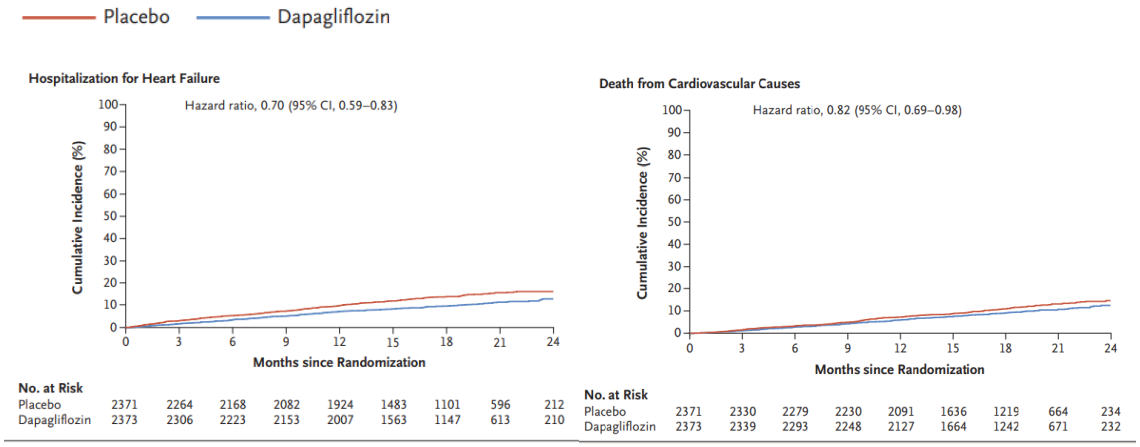


Figura 9 - Resultados dos efeitos cardiovasculares (adaptado de [28])

A nível de hospitalizações derivadas da IC, dos utentes a tomar dapagliflozina, 231 (9.7%) foram hospitalizados quando comparados com 318 (13.4%) que estavam a receber placebo. A nível de óbitos derivados de IC, o uso da dapagliflozina é também benéfico tendo ocorrido 227 óbitos nos pacientes que a tomavam comparativamente a 273 óbitos dos pacientes com placebo.[28]

É de concluir então que apesar desta falta de conhecimento acerca do mecanismo específico de ação, o certo é que a utilização de dapagliflozina na IC é benéfica quando comparada com placebo.

11- Possíveis interações farmacodinâmicas

Como qualquer fármaco, também a dapagliflozina tem interações farmacodinâmicas. Pelo seu efeito da reabsorção de sódio e consequente aumento da sua excreção, pode aumentar o efeito diurético da tiazida e dos diuréticos da ansa e pode aumentar o risco de desidratação e hipotensão, sendo por isso a interação mais importante e aquela a que se dá mais destaque.

A indicação principal do uso de dapagliflozina é DM e, é necessário ter em conta que ao provocar um aumento da excreção de glucose na urina, pode causar hipoglicemias quando usado concomitantemente com insulina ou derivados desta. Assim, de modo a prevenir a ocorrência de hipoglicemias, é indicado um ajuste de dose da insulina.

Do mesmo modo, a dapagliflozina pode interferir com a excreção renal do lítio diminuindo a sua concentração plasmática. A concentração sérica de lítio deve ser monitorizada mais frequentemente após o início da dapagliflozina para possíveis alterações da dose. [21]

12- Reações Adversas

Os SGLT2i ao causarem glicosúria, produzem um ambiente favorável para o crescimento bacteriano. Quando comparado com placebo, há uma incidência superior de infeções micóticas genitais (1,3% placebo vs 12,9% dapagliflozina) e do trato urinário (4,0% placebo vs 5,7% dapagliflozina) sendo mais frequente o seu aparecimento em mulheres. [29]

A ocorrência de sintomas inespecíficos pode ser um indicador de cetoacidose euglicémica, uma complicação rara, mas grave. O metabolismo dos lípidos como mecanismo das hormonas contrarreguladoras devido aos níveis reduzidos de insulina causa maior produção de corpos cetónicos aumentando o nível sérico destes. Elevados níveis de corpos cetónicos baixam o pH, resultando em hospitalizações.[21]

Como mencionado anteriormente, a interação farmacológica da dapagliflozina com insulina pode causar hipoglicemias sendo por isso necessário a medição frequente dos níveis glicémicos e uma atenção redobrada aos sinais de hipoglicemia.

13- Considerações finais

De acordo com os dados disponíveis, a utilização de dapagliflozina é segura e recomendada na IC com um risco limitado de reações adversas. A sua eficácia tem sido continuamente provada em inúmeros estudos.

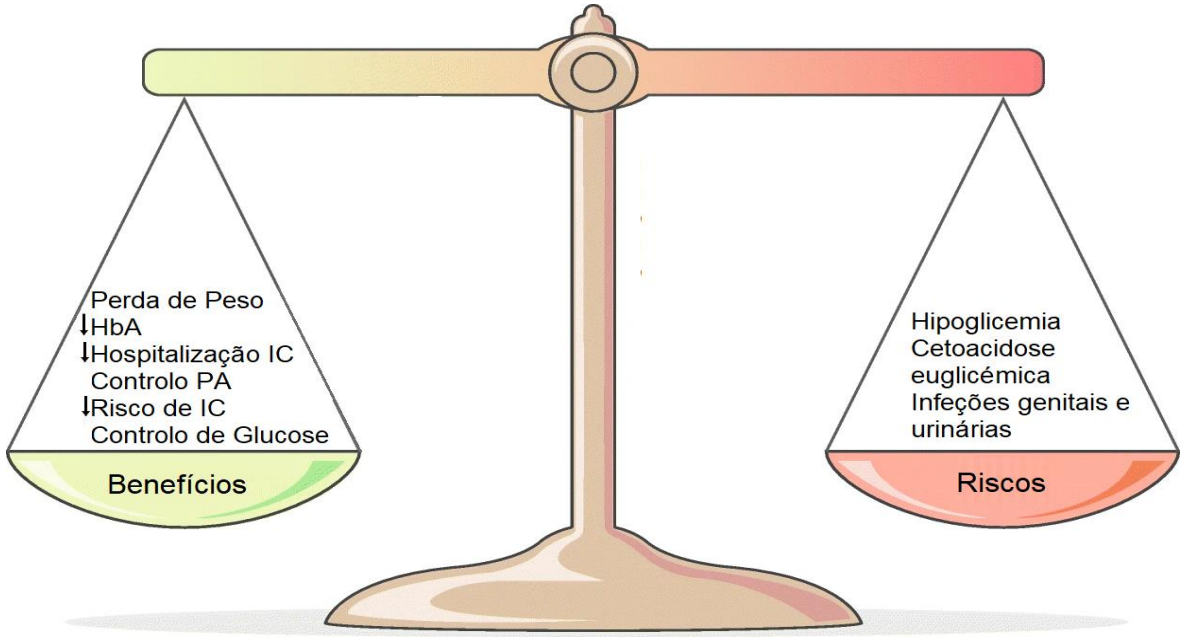


Figura 10 - Benefícios e Riscos da utilização de Dapagliflozina

A sua utilização deve ser considerada como tratamento de 2º linha e após avaliação e consideração médica dos riscos associados. Os utentes sob terapia com

dapagliflozina devem ser monitorizados de perto e o tratamento deve ser descontinuado no caso de efeitos adversos ocorrerem.

No geral, os benefícios associados à utilização da dapagliflozina compensam os riscos. (Figura 10) [30]

Projeto II – A suplementação com arroz vermelho na redução dos níveis de colesterol

1- Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte e invalidez sendo que as dislipidemias são um importante fator de risco. Os óbitos associados a estas doenças têm vindo a diminuir ao longo dos anos, contudo, continuam a principal causa de óbito. (Fig. 11)

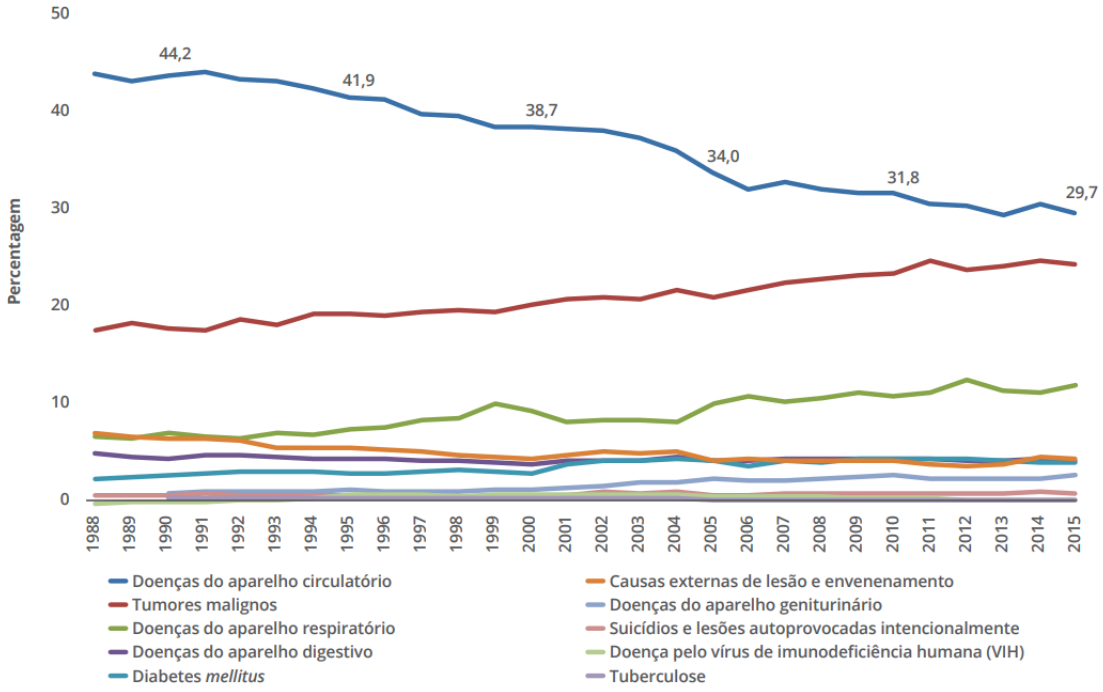


Figura 11 - Evolução da proporção de óbitos pelas principais causas de mortes no total de causas de morte em Portugal (%) | 1988 A 2015 [31]

No meu estágio em Farmácia Comunitária dispensei por diversas vezes suplementos alimentares para os mais diversos usos. Num atendimento fui questionada acerca da existência de algum suplemento com efeito benéfico no tratamento de colesterol e, depois de uma breve pesquisa, aconselhei suplementação com arroz vermelho. Após este atendimento, realizei uma pesquisa mais aprofundada acerca do uso de suplementos alimentares no tratamento do colesterol.

2- Colesterol

O Colesterol é uma molécula endógena estrutural presente na membrana das células, sendo um precursor de ácidos biliares e hormonas esteroides. Na sua forma natural não circula na corrente sanguínea dependendo de lipoproteínas para o seu transporte. As principais classes destas lipoproteínas são lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL) e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). [32]

O LDL transporta o colesterol do fígado para o resto do organismo e constitui cerca de 60-70% do colesterol total. É conhecido comummente por “mau colesterol” e é o alvo principal das terapias farmacológicas. Em contrapartida, o HDL é considerado o “bom colesterol” já que o transporta das células para o fígado onde é então excretado. [33]

A sua concentração é regulada por mecanismos de feedback, que com os hábitos alimentares pouco saudáveis dos pacientes, podem não ser suficiente causando um excesso de colesterol. [32]

A redução dos níveis de HDL e o aumento dos níveis de LDL está associado a dislipidemia e consequente desenvolvimento de aterosclerose, fator de risco para as doenças cardiovasculares. Fatores como o sedentarismo, excesso de peso, alimentação pouco saudável e rica em gorduras aumentam a predisposição para o aumento do colesterol e consequente desenvolvimento de dislipidemias. O controlo destes níveis é uma medida preventiva do aparecimento de outras doenças de foro cardiovascular. [34]

3- Via do Mevalonato

A via do mevalonato (FIg. 12) é um importante mecanismo que produz moléculas essências ao correto funcionamento das células, tais como o colesterol. Este por si só, dá origem a compostos também eles essenciais tais como hormonas esteroides, ácidos biliares, liproproteinas e Vitamina D.

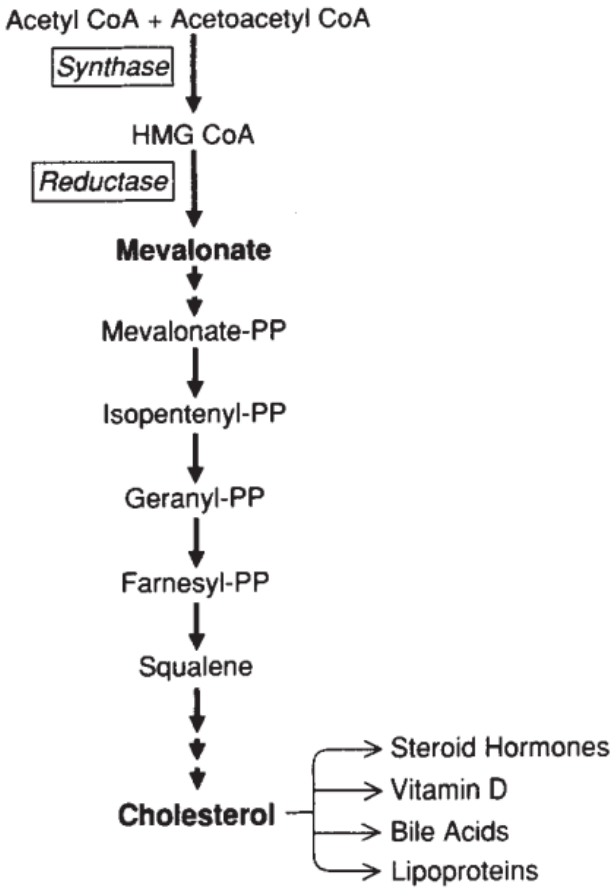


Figura 12 - Via do mevalonato e síntese do colesterol adaptado de [35]

O primeiro passo na biossíntese do colesterol é a formação de HMG-COA pela associação de acetoacetil – coenzima A, com acetil coenzima A. A etapa final na síntese de mevalonato é realizada por HMG-CoA redutase, sendo esta a enzima limitante da reação. O mevalonato é então submetido a condendações formando o esqualeno que após uma sequência de reações dá origem ao colesterol. [36]

4- Terapêuticas Farmacológicas

As diretrizes internacionais recomendam os inibidores da Hidroxi-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG-CoAr), as estatinas, como fármacos de primeira linha. [37]

A utilização de Estatinas mostrou uma redução na mortalidade de 10% sendo estas a terapia principal no tratamento da dislipidemia. Contudo, os riscos cardiovasculares residuais motivaram a procura de novas terapias. A toma de ezetimiba deve ser apenas iniciada em caso de falha terapêutica com as estatinas.

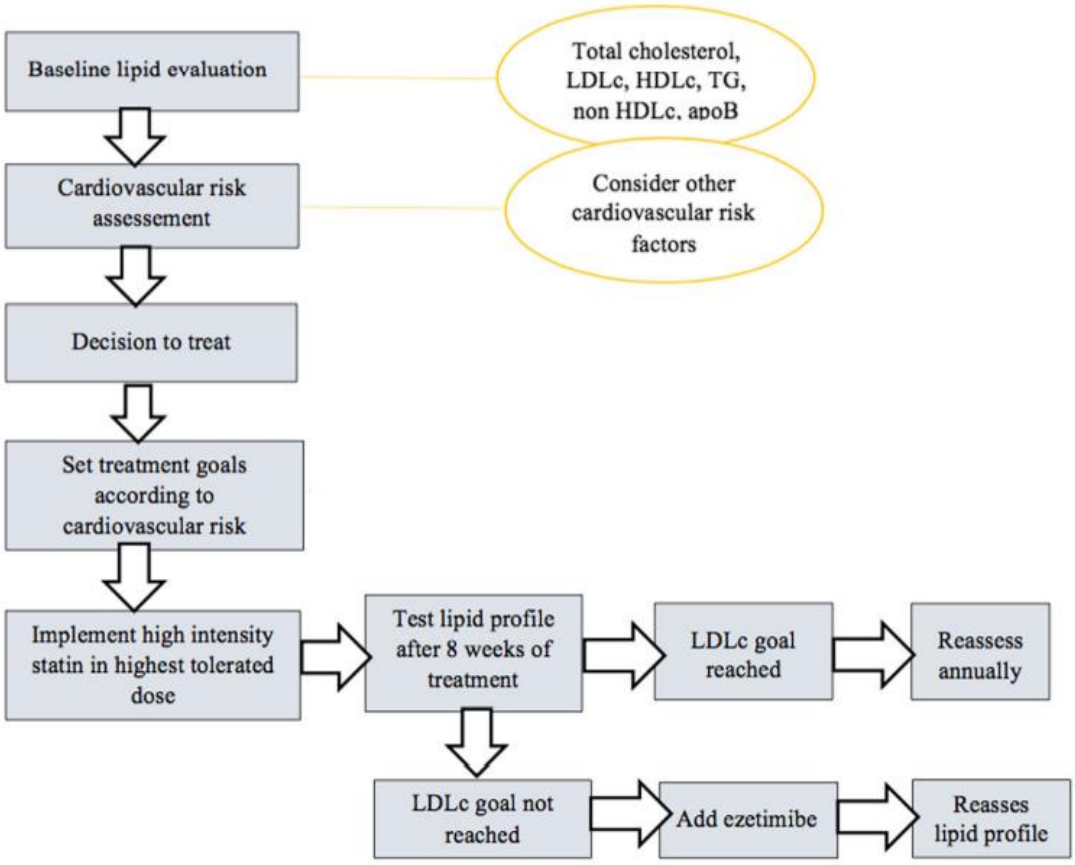


Figura 13 - Algoritmo recomendado de diagnóstico e tratamento da dislipidemia. Adaptado de [34]

O desenvolvimento da ezetimiba veio melhorar a terapia farmacológica já que por si só reduz a absorção do colesterol. Esta redução é seguida por um aumento compensatório na síntese hepática de colesterol, uma resposta que pode ser bloqueada pelas Estatinas. [38]

A Figura 13 representa o fluxograma a seguir para o diagnóstico e tratamento da dislipidemia. A associação de terapias não farmacológicas às farmacológicas é benéfico e ajuda a melhorar a qualidade de vida. O excesso de peso, a obesidade e o sedentarismo contribuem para a dislipidemia, de modo que a ingestão calórica deve ser controlada e a atividade física deve ser estimulada. [34]

5- Arroz Vermelho

Na procura por opções mais naturais e aparentemente mais seguras, alguns doentes optam pela toma de suplementos alimentares, MNSRM e por isso de livre acesso. Um dos componentes mais procurados em suplementação para o controlo do colesterol é o Arroz Vermelho (AV).

O arroz vermelho é usado na China como conservante de alimentos, da cor e sabor de peixes e carnes, fazendo parte da dieta asiática. A Monacolina K, produzida

pela fermentação do Arroz Vermelho com a levedura *Monascus purpureus,* com a estrutura molecular da lovastatina é responsável pelos efeitos terapêuticos e adversos idênticos dos dois compostos. [39]

O arroz vermelho contém 25% a 73% de açucares, 14% a 31% de proteínas, 2% a 7% de água e 1% a 5% de ácidos gordos, esteróis, isoflavonas e pigmentos sendo que alguns destes participam também no efeito da redução do colesterol, ainda que em menor percentagem do que a Monacolina K. [40]

O consumo de suplementos alimentares tem aumentado nas últimas décadas com o surgimento de novos consumidores e o aumento da aderência à utilização destes produtos por parte de antigos consumidores. O uso de suplementos à base de Arroz Vermelho (AV) é realizado por 2 grupos de utentes. Utentes com fraca tolerância à terapia com estatinas, de modo que o médico pode recomendar a utilização de AV para o controlo dos níveis de colesterol, ou utentes que ainda não estejam elegíveis para tratamento com estatinas, mas já tenham níveis superiores aos normais de colesterol e que por iniciativa própria decidem iniciar a toma. Nestes últimos, é essencial alertar para os efeitos adversos e possíveis interações que advém da toma de AV. [41]

6- Mecanismo da monacolina K

O mecanismo pela qual a monacolina atua na redução da concentração dos lípidos é complexo sendo que o principal mecanismo consiste na redução da síntese endógena de lípidos, e o aumento do seu transporte e excreção.

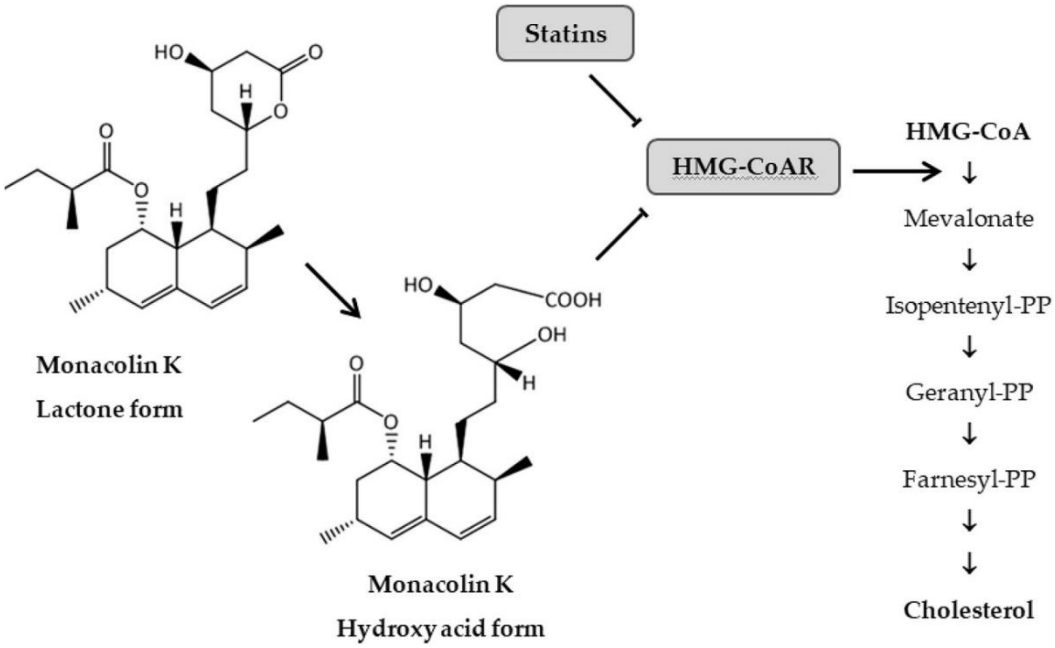


Figura 14 - Mecanismo de inibição da síntese de colesterol pela Monacolina K [41]

A forma inativa da Monacolina L é em forma de lactona enquanto a forma ativa é em forma de ácido hidroxilo. Ambas as formas estão presentes e dependem do pH para a sua concentração.

À semelhança das estatinas, quando na sua forma ativa, a monacolina inibe a síntese endógena de colesterol. A sua semelhança estrutural com a hidroxi metil glutaril coenzima A redutase (HMG-CoAR), principal enzima na biossíntese do colesterol, permite uma inibição competitiva, interrompendo assim a síntese do colesterol.[41] (Fig. 14) A toma diária de formulações com até 10 mg de monacolina K tem surtido efeito na redução do colesterol reduzindo os seus níveis em 20%.[42]

Recentemente, a EFSA emitiu um parecer em que sugere que a toma diária de 10 mg não pode ser considerada segura sem acompanhamento médico. [43]

7- Comparação com placebo

Quando comparado com placebo, o uso de AV tem efeitos benéfico. O colesterol total diminui (208 ± 31 mg/dL AV vs 254 ± 36 mg/dL placebo), assim como as concentrações de LDL, (135 ± 27 mg/dL AV vs 175 ± 33 mg/dL placebo) e triglicerídeos (124 ± 44 mg/dL AV vs 146 ± 47 mg/dL placebo). Contrariamente ao resto, os níveis de HDL não diferem significativamente com o uso de AV vs placebo. [44]

8- Comparação com estatinas

Quando comparado com estatinas, a utilização de AV tem resultados semelhantes. No caso da pravastatina, um estudo recente comparou a tolerabilidade dos dois compostos em utentes com sinais de intolerância prévia às estatinas. Os resultados foram semelhantes e provaram que ambos são bem tolerados e com efeitos semelhantes na redução do colesterol (30% AV *vs* 27% pravastatina). [45]

Quanto à sinvastatina, um estudo realizado a comparar a terapia com esta estatina, com alterações do estilo de vida e implementação do AV mostrou efeitos semelhantes nos dois com reduções benéficas de colesterol e das lipoproteínas. O colesterol total sofreu uma redução de 32.4%±11.8% com AV e 27.3%±14.9% com sinvastatina. As lipoproteínas reduziram 42.4%±14.8% em AV e 39.6%±20.2% com sinvastatina. Do mesmo modo, os triglicerídeos também sofreram uma redução sendo esta mais significativa nos utentes a tomar AV (29.2%±36.3% AV vs –9.3%±30.9%).[46]

9- Associação com outros compostos

O AV é frequentemente associado com outros produtos naturais na tentativa de promover a ação antidislipidémica de ambos.

A utilização de AV com berberina, do extrato *Berberis aristate,* é benefíca já que esta reduz os níveis de colesteremia aumentando o recetor LDL e inibindo a síntese de TG. A associação destes dois compostos permite aumentar os valores de HDL em 4.8%, e diminuir os de colesterol total e de LDL em 12.8% e 21.1% respetivamente apresentando resultados semelhantes à utilização de pravastatina.

A associação com fitoesteróis aparenta obter resultados semelhantes à utilização concomitante de estatinas e ezetimiba. [47]

A semelhança estrutural dos fitoesteróis com colesterol permite a inibição da sua incorporação nas micelas presentes no intestino reduzindo cerca de 27%. [48]

10- Interações Medicamentosas

A associação entre AV e fármacos está associada a algumas interações medicamentosas. A metabolização da monacolina K é realizada pelo CYP450 sendo, portanto, um composto suscetível a possíveis interações com fármacos metabolizados por esta via. [41]

Esta comprovado que a molécula da Monacolina K, reage com antihipertensivos, principalmente os bloqueadores de canais de cálcio. Níveis elevados de colesterol ocorrem frequentemente em pacientes com HIV. A terapia para o HIV muitas vezes associa o ritonavir, um inibidor da CYP3A, de modo que o uso concomitante com AV pode levar a interações medicamentosas. [42]

O uso concomitante de fármacos metabolizados por esta via pode levar a uma exacerbação causando rabdomiólise. [41]

11- Efeitos adversos

A ideia de que os suplementos não têm efeitos adversos por advirem de produtos naturais está errada. A toma de AV esta associada a uma incidência baixa de efeitos adversos, no entanto estes ainda ocorrem sendo os mais comuns de foro musculoesquelético e distúrbios do tecido conjuntivo com 37% de incidêndia.

Em alguns casos, o processo de fermentação produz uma citrinina, uma nefrotoxina produzida por fungos do género Penincillium, Aspergillus e até Monascus. Esta nefrotoxina para além do efeito nocivo para o rim, também tem efeito nocivo para o feto, sendo, portanto, teratogénica. [42] Os mecanismos pela qual a citrinina exerce a

sua toxicidade estão relacionados com a formação de ROS e consequente stress oxidativo. [49]

De entre os efeitos adversos mais comuns encontram-se também interações entre drogas, devido à metabolização pelo CYP450, assim como fadiga e dor (33%). Distúrbios gastroentestinais também são registados ainda que em muito menos número (18%) [50]

12- Legislação

Recentemente, a Comissão Europeia emitiu um parecer em que afirma a impossibilidade de identificar uma dose alimentar de Monacolina K que não suscite preocupações quanto aos efeitos nocivos para a qualidade de vida e saúde. Posto isto, e tendo sido identificadas reações adversas aquando da toma de 10mg/dia, a Comissão Europeia aconselha a redução para 3 mg/dia já que com esta dose os casos de reações adversas reportados são menores.

Para além desta redução, a comissão definiu como requisitos adicionais a indicação do número de porções diárias máximas, assim como advertências acerca da não indicação da toma a gravidas ou lactantes, crianças com menos de 18 anos e adultos com mais de 70 anos. [51]

13- Conclusão

A suplementação contendo AV continua a ocorrer apesar da semelhança estrutural entre a monacolina K, e a lovastatina, uma substância controlada e sob prescrição médica, já que existe uma falsa sensação de segurança aquando da toma de suplementos. A suplementação com AV é benéfica para a redução dos níveis de colesterol e posterior prevenção de doenças cardiovasculares, contudo é de alertar para os riscos associados e os possíveis efeitos adversos sendo fulcral aqui a participação ativa do farmacêutico.

É de salientar que apesar de ser suplementação e não ser regulada pelo INFARMED, é aconselhada a comunicação com o médico de modo a não ocorrerem interações medicamentosas ou toma de estatinas em associação com este suplemento.

Conclusão Final

Sendo o estágio uma etapa essencial no meu percurso enquanto futura farmacêutica, estes 6 meses permitiram-me desenvolver capacidades fulcrais para a minha vida profissional assim como colocar em prática tudo o que a faculdade ao longo destes 5 anos me transmitiu.

O Farmacêutico tem um papel essencial no serviço nacional de saúde e no dia a dia do utente desde ao esclarecimento de dúvidas de medicação, como primeira linha de questões acerca de problemas relacionados com a saúde dos utentes.

Finalizando esta etapa posso então afirmar que apesar de enriquecedora e de me proporcionar conhecimentos essenciais para o meu futuro, ainda tenho um longo percurso a percorrer para me tornar a profissional que desejo ser.

A vertente de Farmácia Hospitalar permitiu-me contactar com outra realidade da nossa profissão, no entanto a vertente de Farmácia Comunitária foi a que me impactou mais. O contacto diário com utentes e saber que existe uma confiança entre utente farmacêutico e que a informação que transmito tem de ser corretamente interpretada permitiu-me evoluir tanto como pessoa como futura farmacêutica.

Bibliografia

1 Diário da República Eletrónico: Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de Agosto. O regime jurídico das farmácias de oficina. Acessível em: https://dre.pt/. [acedido em 10 de agosto de 2022]

2 Boletim Epidemiológico Observações: "Prevalência de hipertensão arterial em Portugal: resultados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015)"

3 Hermida, R., Smolensky, M., Ayala, D., & Portaluppi, F. (2015). Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) as the reference standard for diagnosis of hypertension and assessment of vascular risk in adults. *Chronobiology International*, 32(10), 1329-1342.

4 Tordjman, S., Chokron, S., Delorme, R., Charrier, A., Bellissant, E., Jaafari, N., & Fougerou, C. (2017). Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Current neuropharmacology*, *15*(3), 434–443.

5 Touitou, Y., Reinberg, A., & Touitou, D. (2017). Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life sciences*, *173*, 94–106. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.02.008

6 Fatemeh, G., Sajjad, M., Niloufar, R., Neda, S., Leila, S., & Khadijeh, M. (2021). Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal Of Neurology*, *269*(1), 205-216.

7 El Mihyaoui, A., Esteves da Silva, J., Charfi, S., Candela Castillo, M., Lamarti, A., & Arnao, M. (2022). Chamomile (Matricaria chamomilla L.): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses. *Life*, *12*(4), 479.

8 Pitsikas, N. (2016). Constituents of Saffron (Crocus sativus L.) as Potential Candidates for the Treatment of Anxiety Disorders and Schizophrenia. *Molecules*, *21*(3), 303.

9 Panossian, A., Wikman, G., & Sarris, J. (2010). Rosenroot (Rhodiola rosea): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine*, *17*(7), 481-493.

10 Mumtaz, S., Ali, S., Tahir, H., Kazmi, S., Shakir, H., & Mughal, T. et al. (2021). Aging and its treatment with vitamin C: a comprehensive mechanistic review. *Molecular Biology Reports*, *48*(12), 8141-8153.

11 Ordem dos Farmacêuticos. Manual da Farmácia Hospitalar. Acessível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/. [acedido em: 19 de abril de 2022]

12 Harrison. and Jameson, L., 2018. *Harrison Principios de medicina interna*. México D.F.: McGraw-Hill.

13 Carreira M, D'Arrábida CM. Tratamento da psoríase com agentes biológicos no doente adulto. Direção Geral da Saúde. 2014;18

14 Spigset, O., & Molden, E. (2008). Cytokrom P-450 3A4 – kroppens viktigste arena for legemiddelinteraksjoner. *Tidsskrift For Den Norske Legeforening*.

15 Ordem dos Farmacêuticos. PREVENÇÃO DE ERROS DE MEDICAÇÃO NA COMUNIDADE I. Acessível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/. [acedido em: 02 setembro 2022]

16 DiPiro, J., Talbert, R., Yee, G., Matzke, G., Wells, B. and Posey, L., 2011. *Pharmacotherapy*. New York: McGraw-Hill Publishing.

17 Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e

18 IASIST Portugal. *Ambulatory care sensitive conditi*ons – impacto do internamento dos doentes crónicos no SNS. 2013.

19 Portugal. Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números. Direção Geral da Saúde. 2015.

20 Recomendações de 2021 da ESC para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca aguda e crónica» da European Society of Cardiology (European Heart Journal; 2021)

21 INFARMED. Resumo das características do medicamento – Forxiga. Acessível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf [Acedido em 22/08/2022]

22 Abdelmasih, R., Abdelmaseih, R., Thakker, R., Faluk, M., Ali, A., Alsamman, M., & Hasan, S. (2021). Update on the Cardiovascular Benefits of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors: Mechanism of Action, Available Agents and Comprehensive Review of Literature. *Cardiology Research*, *12*(4), 210-218.

23 Nauck M. A. (2014). Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug design, development and therapy*, *8*, 1335–1380.

24 Abdul-Ghani, M. A., Norton, L., & DeFronzo, R. A. (2012). Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Current diabetes reports*, *12*(3), 230–238

25 Køber, L. (2016). Better results from prevention than from additional treatment. *Nature Reviews Cardiology*, *13*(2), 75-77)

26 Scheen, A. (2016). SGLT2 Inhibitors: Benefit/Risk Balance. *Current Diabetes Reports*, *16*(10).

27 Ali, A., Bain, S., Hicks, D., Newland Jones, P., Patel, D., & Evans, M. et al. (2019). SGLT2 Inhibitors: Cardiovascular Benefits Beyond HbA1c—Translating Evidence into Practice. *Diabetes Therapy*, *10*(5), 1595-1622.

28 McMurray, J., Solomon, S., Inzucchi, S., Køber, L., Kosiborod, M., & Martinez, F. et al. (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal Of Medicine*, *381*(21), 1995-2008.

29 Muhammad A. Abdul-Ghani, Luke Norton, Ralph A. DeFronzo, Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT 2) Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes, *Endocrine Reviews*, Volume 32, Issue 4, 1 August 2011, Pages 515–531

30 Scheen, A. (2016). SGLT2 Inhibitors: Benefit/Risk Balance. *Current Diabetes Reports*, *16*(10).

31 Programa Nacional Para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares 2017.

32 Schade, David S.; Shey, Lynda; Eaton, R. Philip (2020). *CHOLESTEROL REVIEW: A METABOLICALLY IMPORTANT MOLECULE. Endocrine Practice, (), EP-2020-0347*

33 Narwal, Vinay; Deswal, Ritu; Batra, Bhawna; Kalra, Vijay; Hooda, Ritu; Sharma, Minakshi; Rana, J.S. (2019). *Cholesterol biosensors: A review. Steroids, 143(), 6–17.*

34 Crismaru, Irina; Pantea Stoian, Anca; Bratu, Ovidiu Gabriel; Gaman, Mihnea-Alexandru; Stanescu, Ana Maria Alexandra; Bacalbasa, Nicolae; Diaconu, Camelia Cristina (2020). *Low-density lipoprotein cholesterol lowering treatment: the current approach. Lipids in Health and Disease, 19(1), 85*

35 Buhaescu, I., & Izzedine, H. (2007). Mevalonate pathway: a review of clinical and therapeutical implications. *Clinical biochemistry*, *40*(9-10), 575–584.

36 Cerqueira, N. M., Oliveira, E. F., Gesto, D. S., Santos-Martins, D., Moreira, C., Moorthy, H. N., Ramos, M. J., & Fernandes, P. A. (2016). Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. *Biochemistry*, *55*(39), 5483–5506.

37 Ong YC, Aziz Z. Systematic review of red yeast rice compared with simvastatin in dyslipidaemia. J Clin Pharm Ther. 2016;41(2):170-9

38 Ezetimibe. (2021). In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

39 Dujovne, C. (2017). Red Yeast Rice Preparations: Are They Suitable Substitutions for Statins?. *The American Journal Of Medicine*, *130*(10), 1148-1150.

40 Cicero, A., Fogacci, F., & Banach, M. (2019). Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. Methodist DeBakey cardiovascular journal, 15(3), 192–199

41 Banach, M., Bruckert, E., Descamps, O., Ellegård, L., Ezhov, M., & Föger, B. et al. (2019). The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. *Atherosclerosis Supplements*, *39*, e1-e8

42 Patel S. (2016). Functional food red yeast rice (RYR) for metabolic syndrome amelioration: a review on pros and cons. *World journal of microbiology & biotechnology*, *32*(5), 87.

43 Poli, A., & Visioli, F. (2019). Pharmacology of Nutraceuticals with Lipid Lowering Properties. *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*, *26*(2), 113–118.

44 Heber, D., Yip, I., Ashley, J. M., Elashoff, D. A., Elashoff, R. M., & Go, V. L. (1999). Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *The American journal of clinical nutrition*, *69*(2), 231–236.

45 Halbert, S. C., French, B., Gordon, R. Y., Farrar, J. T., Schmitz, K., Morris, P. B., Thompson, P. D., Rader, D. J., & Becker, D. J. (2010). Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *The American journal of cardiology*, *105*(2), 198–204.

46 Becker, D. J., Gordon, R. Y., Morris, P. B., Yorko, J., Gordon, Y. J., Li, M., & Iqbal, N. (2008). Simvastatin vs therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial. *Mayo Clinic proceedings*, *83*(7), 758–764.

47 Cicero, A. F., & Colletti, A. (2016). Combinations of phytomedicines with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: The available clinical data. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, *23*(11), 1113–1118.

48 Cicero, A., Fogacci, F., & Banach, M. (2019). Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, *15*(3), 192–199.

49 Kamle, M., Mahato, D., Gupta, A., Pandhi, S., Sharma, N., & Sharma, B. et al. (2022). Citrinin Mycotoxin Contamination in Food and Feed: Impact on

Agriculture, Human Health, and Detection and Management Strategies. *Toxins*, *14*(2), 85.

50 Younes, M., Aggett, P., Aguilar, F., Crebelli, R., Dusemund, B., Filipič, M., Frutos, M. J., Galtier, P., Gott, D., Gundert-Remy, U., Kuhnle, G. G., Lambré, C., Leblanc, J. C., Lillegaard, I. T., Moldeus, P., Mortensen, A., Oskarsson, A., Stankovic, I., Waalkens-Berendsen, I., … Wright, M. (2018). Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA journal. European Food Safety Authority*, *16*(8), e05368.

51 Regulamento (UE) 2022/860 da Comissão de 1 de junho de 2022

Anexos

Anexo 1 – Simulação de uma avaliação de custo de fármacos usados em 2ª linha do tratamento de Psoríase

Comissão de Farmácia e Terapêutica

Abordagem ao tratamento de 2º linha da Psoríase

1. Introdução

Os avanços no conhecimento da patologia da psoríase permitiram o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, direcionadas especificamente para neutralizar os mediadores que estão na sua génese – as chamadas terapêuticas biológicas, que provaram ser eficazes na redução do PASI (redução em 75%), BSA e DLQI em relação ao valor prévio ao início da terapêutica.

A escolha entre alternativas terapêuticas no grupo dos medicamentos biológicos deve ter em conta as especificidades clínicas bem como o custo relativo das alternativas terapêuticas consideradas adequadas.

A Comissão Nacional de Farmácia Terapêutica aposta em linhas de tratamento para a psoríase com terapêuticas de 1º e 2º linha. A Comissão de Farmácia e Terapêutica Local, pretende que em relação à terapêutica de 2º linha, haja um critério de prescrição tendo em conta o custo dos medicamentos.

2. Objetivo da análise

A Comissão de Farmácia e Terapêutica Local, pretende elaborar um protocolo para o tratamento de 2º linha da Psoríase tendo em conta as cinco alternativas terapêuticas existentes na instituição:

3. Perspetiva a adotar

Avaliação do custo dos fármacos em estudo a partir do 2º ano de tratamento.

4. Descrição da medicação disponível

- Ustecinumab 45 mg/0,5 ml e 90 mg/1 ml SC - Psoríase em placas moderada a grave em adultos que não responderam ou que têm uma

contraindicação ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistémicas incluindo ciclosporina, metotrexato (MTC) ou PUVA (psoraleno e radiação ultravioleta A)

- Artrite psoriática (AP) ativa em doentes adultos, isoladamente ou em associação com MTX quando a resposta terapêutica medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) não biológicos tenha sido inadequada.

- Secucinumab 150 mg/1 ml e 300 mg/2 ml SC - Psoríase em placas moderada a grave, em adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica.

  - Artrite psoriática (AP) ativa em doentes adultos, isoladamente ou em associação com MTX quando a resposta terapêutica medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) tenha sido inadequada.

- Ixecizumab 80 mg/1 ml SC - Psoríase em placas moderada a grave, em adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica.

  - Artrite psoriática ativa em monoterapia ou em associação com o metotrexato em doentes adultos com uma resposta insuficiente ou intolerantes ao tratamento com um ou mais fármacos antirreumatismais modificadores da doença (DMARD).

- Guselcumab 100mg/ 1 ml SC - Psoríase em placas moderada a grave, em adultos que são elegíveis para terapêutica sistémica.

  - Artrite psoriática ativa em monoterapia ou em associação com o metotrexato em doentes adultos com uma resposta insuficiente ou intolerantes ao tratamento com um ou mais fármacos antirreumatismais modificadores da doença (DMARD)

- Risancizumab 150 mg/ml SC - Psoríase em placas moderada a grave, em adultos que são candidatos a terapêutica sistémica.

  - Artrite psoriática ativa em monoterapia ou em combinação com metotrexato (MTX), em doentes adultos que tiveram uma reposta inadequada ou que demonstraram ser intolerantes a um ou mais fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs).

5. Medição do custo

Fármaco	**Valor anual (€) ***
Ustecinumab	8532,2
Secucinumab	10763,12
Ixecizumab	10755,18
Guselcumab	10395,2
Risancizumab	8141,32

***Custo anual a partir do 2º ano de tratamento (valores fictícios)

6. Conclusão

A Comissão de Farmácia e Terapêutica Local decidiu que a abordagem ao tratamento de 2º linha de psoríase deve ser iniciada com o medicamento Risancizumab, uma vez que é o que apresenta menor custo para a instituição. No entanto, caso o médico prescritor pretenda usar em 2º linha outro fármaco com custo mais elevado, por alguma razão clínica, deverá justificar a sua opção perante a Comissão de Farmácia e Terapêutica Local.

7. Referências bibliográficas

- **RCM**
- **Orientação de CNFT**
- **FNM**

Anexo 2 – Certificado realização Curso Erros de Medicação: abordagem e estratégias de prevenção



CERTIFICADO

Ana Mota de Oliveira

Concluiu o Curso Erros de Medicação: abordagem e estratégias de prevenção (Oferta 2), promovido pelo Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos – ISMP Brasil, com carga horária de 6 horas.

Belo Horizonte, 14/04/2022

Mário Borges Rosa
Diretor-Presidente do ISMP

Realização

Patrocínio

Anexo 3 – Formação interna realizada durante o estágio curricular na Farmácia Sousa acerca do uso da dapagliflozina na IC

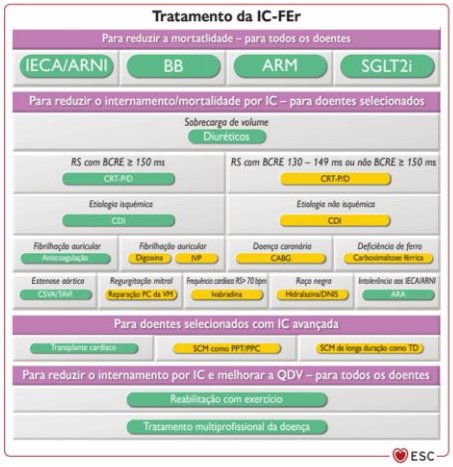
Tratamento de Insuficiência Cardíaca - Dapagliflozina

Formação interna – Farmácia Sousa



U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Insuficiência Cardíaca



Caracterizada por uma diminuição gradual na performance do coração

Causas:

- Enfarte Agudo do Miocárdio;
- Hipertensão arterial crónica;
- Diabetes;
- Obesidade;
- Colesterol;
- Tabaco;

Tratamento dirigido

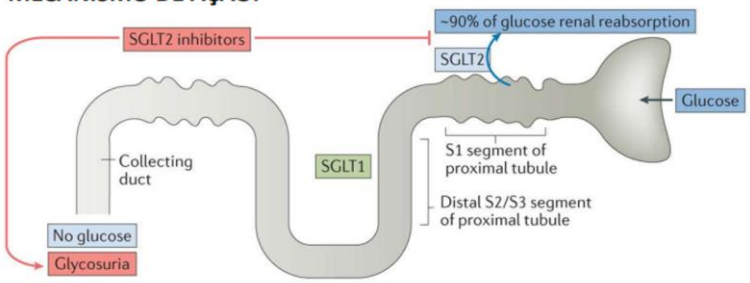
- Redução de sintomas
- Atraso da progressão das doenças

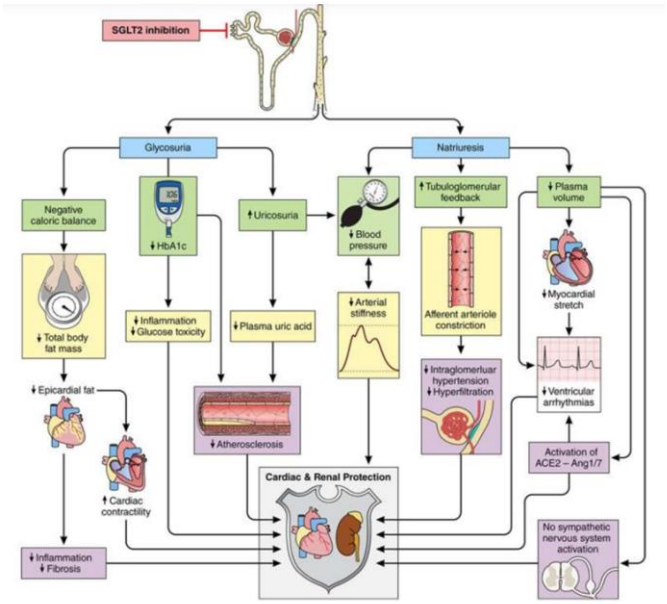
- Inibidor do co-transportador de sódio-glicose 2 (SGLT2)
- Reduz as concentrações plasmáticas de glicose
- Diminui os níveis de HbA1c
- Grande estabilidade
- Semi-vida entre 17-18 horas
- Farmacocinética não é afetada pelos alimentos numa extensão clinicamente significativa.
- Não inibe o citocromo P450

forxiga®

dapagliflozina

MECANISMO DE AÇÃO:





Considerações Finais

Cuidados a ter	Benefícios	Interações medicamentosas
• Precaução nos idosos • Cada comprimido de 10 mg possui 50 mg de lactose • Não é recomendado a grávidas nem a lactantes	• Toma diária de 10 mg • Perda de peso	• Diuréticos • Insulina • Lítio

Reações adversas:
- Infeções micóticas genitais e do trato urinário
- Hipotensão
- Sintomas inespecíficos
- Noctúria
- Boca seca e obstipação
- Depleção de volume

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt